

氏 名	横井 俊浩
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 甲第702号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成26年 3月10日
学位論文題目	A TNF- α inhibitor suppresses the cerebral aneurysm formation in rats (TNF- α 抑制剤のラットにおける脳動脈瘤抑制効果についての検討)
審査委員	主査 教授 岡村 富夫 副査 教授 前川 聡 副査 教授 安藤 朗

論文内容要旨

*整理番号	708	氏名 (ふりがな)	よこい としひろ 横井 俊浩
学位論文題目	A TNF- α inhibitor suppresses the cerebral aneurysm formation in rats (TNF- α 抑制剤のラットにおける脳動脈瘤抑制効果についての検討)		
Abstract			
Background and Purpose			
<p>One of the main courses of subarachnoid hemorrhage is the rupture of cerebral aneurysms. Although cerebral aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a fatal disease for human livings, the main courses of the aneurysmal formation remains unclear. We conducted the next generation sequencesees of aneurysmal wall of human to reveal the mechanism of aneurysmal formation. We also corroborated the cledibility of the result by using aneurysmal models of rats.</p>			
Methods			
<p>Five weeks male rats were prepared to induce cerebral aneurysms and divided into three groups, two groups of different concentration of a TNF-α inhibitor and vehicle one. TNF-α inhibitor administrated groups received subcutaneous injection of 25μg or 2.5μg of Etanercept every week respectively. TNF-α inhibitor administrations were started at one month later from aneurysm induction in order to evaluate suppressive effects on pre-existing cerebral aneurysms. Arterial rings of Willis were taken and evaluated three months after aneurysm induction.</p>			
Results			
<p>Rats with a TNF-α inhibitor administration induced significant increases in media thickness and reductions in aneurysmal size. Immunohistochemical staining showed that treatment with a TNF-α inhibitor suppressed matrix metalloproteinase (MMP)-9 and inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression through the luminal surface of endothelial cell layer, the media and the adventitia in the site of aneurysmal formation, anterior cerebral artery-olfactory artery bifurcation.</p>			
Discussion			
<p>Quantitative polymerase chain reaction also showed suppression of MMP-9 and iNOS by a TNF-α inhibitor administration. Therapeutic administration of a TNF-α inhibitor significantly reduced the aneurysmal formation in rats.</p>			
Conclusions			
<p>Our data suggested that TNF-α suppression reduced some inflammatory related mediators which were in the downstream of nuclear factor-kappa B (NF-kB) pathway.</p>			

目的

脳動脈瘤破裂に起因するくも膜下出血は、ヒトの生命に関わる重篤な疾患であるが、有効な薬物治療は確立されていない。近年の実験的脳動脈瘤モデルを用いた研究から、炎症関連因子が動脈瘤の形成に関わることが報告されつつある。我々は、TNF- α 抑制剤による、ラットを用いた実験的脳動脈瘤モデルにおける、抑制効果につき検討を行った。

方法

5 週令のラットを 3 群に分け、実験的脳動脈瘤モデルの作成を行った。3 群それぞれを、TNF- α 抑制剤高濃度負荷群、TNF- α 抑制剤低濃度負荷群、コントロール群とし、実験的脳動脈瘤作成 1 ヶ月後から、薬物負荷を行い、2 ヶ月間薬物負荷を行った後、脳動脈瘤の評価を行った。

結果

TNF- α 抑制剤の負荷群においては、内弾性板、中膜平滑筋の厚みは保たれており、また、脳動脈瘤の形成は抑制されていた。これらの効果は薬剤濃度に比例していた。また、二次抗体を用いた染色において、内皮における、MMP-9 や iNOS の発現は抑制されていた。Q-PCR を用いた検討でも、MMP-9 や iNOS の発現が抑制されていることが示された。

考察

TNF- α 抑制剤の負荷が、ラットの実験的脳動脈瘤モデルにおいて、脳動脈瘤発現抑制作用を示すことが、組織学的染色や発現蛋白定量法等から示された。これら、ラットの実験的脳動脈瘤モデルを用いることで得られた結果から、TNF- α 抑制剤は脳動脈瘤発現抑制効果があることが示された。

結論

更なる検証を重ねることで、TNF- α 抑制剤が脳動脈瘤発現抑制に効果を示すことがより明確化される可能性があり、これらの研究結果から、将来的には、ヒトの脳動脈瘤発現抑制を意図した臨床応用に繋がる可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	708	氏名	横井 俊浩
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>脳動脈瘤破裂に起因するくも膜下出血は、致死的な疾患にも関わらず、有効な薬物療法は確立されていない。本研究では、手術操作により実験的脳動脈瘤を発症させたラットに対し、TNF-α抑制剤の効果を検討した。</p> <p>食塩負荷した腎血管性高血圧ラットに一侧内頸動脈結紮を付加することにより、4週後に効率良く前交通-眼動脈分岐部に脳動脈瘤が発症した。TNFα/β阻害作用をもつ Etanercept を術後4週から2ヶ月間、週1回の割合で皮下投与を行い、術後3ヶ月後に実験に供した。</p> <p>薬物の効果を対照群と比較することにより、以下の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 血圧変化を伴わず、用量依存性に脳動脈瘤の形成が抑制された。 2) 形態的には内弾性板や中膜平滑筋の厚みは保たれていた。 3) 障害部位における MMP-9 や iNOS の mRNA およびタンパク発現が抑制されていた。 <p>以上のことから、本論文は、脳動脈瘤に対する薬物療法の可能性について、新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 466字)</p> <p style="text-align: right;">(平成26年 / 月 3 / 日)</p>			